

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616-092.6:575.174.015.3; 616.34
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18066>
ISSN – 2073-8137

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ЦИТОХРОМА P450 (CYP2C19) С ЦЕЛЬЮ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ВЫБОРА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

В. И. Петров, А. В. Пономарева, А. М. Доценко,
О. В. Разваляева, И. В. Ивахненко

Волгоградский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

CLINICAL RELEVANCE OF PHARMACOGENETIC TESTING OF CYTOCHROME P450 GENE (CYP2C19) POLYMORPHISMS TO PERSONALIZE THE SELECTION OF PROTON PUMP INHIBITORS

Petrov V. I., Ponomareva A. V., Dotsenko A. M.,
Razvalyaeva O. V., Ivakhnenko I. V.

Volgograd State Medical University, Russian Federation

В исследовании изучена распространенность генотипов полиморфного локуса 681G/A (rs 4244285) и локуса G636A (rs 4986893) гена CYP2C19 среди населения Волгоградской области; определена целесообразность генотипирования указанных полиморфных локусов для выбора ингибитора протонной помпы. Проведено генетическое типирование CYP2C19*2 (681G>A), CYP2C19*3 (363G>A) у 183 здоровых добровольцев от 18 до 55 лет, проживающих на территории Волгоградской области. Статистическую обработку результатов производили с помощью программ MS Excel, Statistica 8.0 и GraphPad Prism 5.0. Показано, что в популяции доминирует G/G генотип полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19 (76 %); гетерозиготный генотип был выявлен у 20,3 % респондентов, 3,3 % имели генотип A/A. Несколько иное соотношение выявлено при генотипировании полиморфного локуса G636A гена CYP2C19: генотип G/G – 97,82 % человек, G/A – 1,64 % респондентов и только 0,54 % участников имели генотип A/A. Таким образом, несмотря на преобладание экстенсивных метаболизаторов среди популяции людей, проживающих в Волгоградской области, существует необходимость генотипирования полиморфного локуса 681G/A (rs 4244285) и локуса G636A (rs 4986893) гена CYP2C19 у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями с целью персонализации выбора ИПП и его дозы.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, генетический полиморфизм, CYP2C19, кислотозависимые заболевания

In the study examined the prevalence of genotypes of the polymorphic 681G/A locus (rs 4244285) and the G636A locus (rs 4986893) of the CYP2C19 gene among the population of the Volgograd region; assess the need for genotyping of this polymorphic locus in clinical practice. Genetic typing of CYP2C19*2 (681G>A), CYP2C19*3 (363G>A) was performed in 183 healthy volunteers aged 18 to 55 years living in Volgograd region. Statistical processing of the results was performed using MS Excel, Statistica 8.0, and GraphPad Prism 5.0. Genotyping of the 681G/A polymorphic locus of the CYP2C19 gene showed that the G/G genotype has the highest prevalence in the population – 76 % of people, the heterozygous G/A variant is observed less frequently – 20.3 % of respondents, 3.3 % had the A/A genotype. Another ratio was found when genotyping the G636A polymorphic locus of the CYP2C19 gene: G/G genotype was 97.82 %, G/A – 1.64 % of respondents, and only 0.54 % of participants had the A/A genotype. Thus, despite the predominance of extensive metabolizers in the population of people living in Volgograd region, there is a need for genotyping of polymorphic locus 681G/A (rs 4244285) and locus G636A (rs 4986893) of CYP2C19 gene in patients with acid-dependent diseases for personalization of PPI selection and its dose.

Keywords: proton pump inhibitors, genetic polymorphism, CYP2C19, acid-dependent diseases

Для цитирования: Петров В. И., Пономарева А. В., Доценко А. М., Разваляева О. В., Ивахненко И. В. КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ЦИТОХРОМА P450 (CYP2C19) С ЦЕЛЬЮ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ВЫБОРА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):283-286. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18066>

For citation: Petrov V. I., Ponomareva A. V., Dotsenko A. M., Razvalyaeva O. V., Ivakhnenko I. V. CLINICAL RELEVANCE OF PHARMACOGENETIC TESTING OF CYTOCHROME P450 GENE (CYP2C19) POLYMORPHISMS TO PERSONALIZE THE SELECTION OF PROTON PUMP INHIBITORS. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):283-286. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18066> (In Russ.)

ИПП – ингибиторы протонной помпы
 EM, NM – экстенсивные/нормальные метаболизаторы
H. pylori – *Helicobacter pylori*

IM – промежуточные метаболизаторы
 PM – слабые/медленные метаболизаторы

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) широко используются для подавления кислотности при лечении и профилактике различных состояний, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эозинофильный эзофагит, инфекцию *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и другие патологические гиперсекреторные состояния.

ИПП представляют собой замещенные бензимидазолы, которые ингибируют конечный путь продукции кислоты в париетальных клетках желудка путем ковалентного связывания с протонной помпой (H⁺/K⁺-АТФазой) [1, 2]. В настоящее время в клинической практике используются ИПП первого (омепразол, лансопризол и пантопризол) и второго поколений (эзомепразол, рабепразол и декслансопризол), отличающиеся между собой в основном по путям метаболизма. Практически все представители этого класса препаратов в той или иной степени трансформируются в печени в неактивные метаболиты с помощью ферментов CYP2C19 и CYP3A4. Метаболизм ИПП первого поколения на 80 % зависит от CYP2C19, в то время как рабепразол и эзомепразол в основном метаболизируются с участием неферментативных механизмов [1].

В настоящее время выделяют три основных фенотипа пациентов с различной способностью метаболизировать ИПП в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19:

- экстенсивные/нормальные метаболизаторы (EM, NM) – имеют оба аллеля дикого типа (генотип CYP2C19*1/*1);
- промежуточные метаболизаторы (IM) – носители одного мутантного и одного дикого аллеля CYP2C19*1/*2 и CYP2C19*1/*3;
- слабые/медленные метаболизаторы (PM) (CYP2C19*2/*2, CYP2C19*3/*3, CYP2C19*2/*3).

Генетический полиморфизм CYP2C19 оказывает существенное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП, особенно препаратов 1 поколения, что способствует межличностной вариабельности, наблюдаемой в клиническом ответе и побочных эффектах при лечении данными препаратами. Выбор конкретного препарата и режима его дозирования должен проводиться на основе определения фенотипа пациента по CYP2C19. В связи с этим важно знать распространенность частоты встречаемости различных фенотипов CYP2C19 среди населения конкретных регионов, что позволит оптимизировать кислото-супрессивную терапию.

Цель: изучить распространенность генотипов полиморфного локуса 681G/A (rs 4244285) и локуса G636A (rs 4986893) гена CYP2C19 среди населения Волгоградской области; определить целесообразность генотипирования указанных полиморфных локусов в клинической практике у пациентов с целью персонализации выбора ИПП.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 183 здоровых добровольца: 109 мужчин (59,6 %) и 74 женщины (40,4 %) в возрасте от 18 до

55 лет (средний возраст – 39,4 года). Все участники исследования – коренные жители Волгоградской области европеоидной расы (самоидентификация). От каждого респондента было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, использование и хранение результатов, полученных в ходе фармакогенетического исследования.

Для исследования использовали венозную кровь, которую получали «закрытым» вакуумным способом в вакуумные пробирки (Нинбо Гритмед Медикал Инструментс Ко., Лтд. Китай) с мелкодисперсным напылением на стенках пробирок антикоагулянта КЗ ЭДТА. Выделение ДНК из лейкоцитов осуществлялось с помощью набора реагентов «S-Сорб» для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ЗАО «Синтол», Москва, Россия). Носительство полиморфных маркеров генов CYP2C19*2 (681G>A), CYP2C19*3 (363G>A) определялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Москва, Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Статистическую обработку результатов производили с помощью программ MS Excel, Statistica 8.0 и GraphPad Prism 5.0.

Результаты и обсуждение. Было выделено три генотипа полиморфного локуса 681G/A гена CYP2C19: A/A, G/A и G/G. Наибольшее количество участников оказались носителями G/G генотипа полиморфного локуса 682 G/A гена CYP2C19 (76 %); у 20,3 % был выявлен генотип G/A, реже всего встречался генотип A/A (3,3 %) (табл. 1).

Таблица 1
Частота генотипов и аллелей гена CYP2C19 в положении 681G/A и G636A у населения Волгоградской области

Генотип	Фенотип	Частота распространения 681G/A	Фенотип	Частота распространения G636A
G/G	CYP2C19*1 / *1	76 %	CYP2C19*1 / *1	97,82 %
G/A	CYP2C19*1 / *2	20,7 %	CYP2C19*1 / *3	1,64 %
A/A	CYP2C19*2 / *2	3,3 %	CYP2C19*3 / *3	0,54 %
G		72,7 %		97,27 %
A		27,3 %		2,73 %

При генотипировании полиморфного локуса G636A гена CYP2C19 было выявлено, что подавляющее большинство респондентов (97,82 %) имели гомозиготный генотип G/G, тогда как генотипы G/A и A/A встречались крайне редко – в 1,64 % и 0,54 % соответственно (табл. 1). Распределение частот изучаемых генотипов и аллелей соответствовало закону Харди – Вайнберга, $p=0,8634$, $p=0,1366$ и $p=0,9863$, $p=0,0137$ соответственно, что позволяет экстраполировать полученные данные на популяцию.

Полиморфизм генов CYP2C19 у пациентов с разными фенотипами определяет скорость метаболизма

ИПП, а следовательно, их терапевтическую эффективность. Так, в ряде исследований была продемонстрирована значимая связь между концентрацией ИПП и генетическим полиморфизмом CYP2C19: фенотипы IM и PM CYP2C19 связаны со снижением клиренса и повышением концентрации ИПП в плазме, что приводит к более успешной терапии по сравнению с NM CYP2C19, в том числе при инфекции *H. pylori* и эрозивном эзофагите [3–5]. При этом ожидается, что NM CYP2C19 будут иметь нормальный метаболизм и клиренс ИПП, однако чаще в исследованиях сообщается о прямой зависимости между NM CYP2C19 и снижением терапевтической эффективности используемых ИПП (например, недостаточная эрадикация инфекции *H. pylori* и более низкие показатели заживления эрозивного эзофагита) относительно IM и PM CYP2C19 [4, 6, 7]. В связи с этим рекомендуется проводить коррекцию дозы ИПП в зависимости от CYP2C19 фенотипа [8, 9].

В таблице 2 обобщены терапевтические рекомендации по назначению ИПП взрослым и детям на основе фенотипа CYP2C19, особенно для ИПП первого поколения (омепразол, лансопризол и пантопризол) и декслансопризола [10]. Эти рекомендации относятся как к пероральному, так и к внутривенному применению ИПП.

Таблица 2

Рекомендации по дозированию ингибиторов протонной помпы 1 поколения в зависимости от фенотипа CYP2C19

CYP2C19 фенотип	Фенотипические проявления	Терапевтические рекомендации
NM	Нормальный метаболизм ИПП; имеет место меньшая эффективность терапии в сравнении с IM и PM CYP2C19	Назначить стандартную начальную суточную дозу. Рассмотреть возможность увеличения дозы (при отсутствии НПР). Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следить за эффективностью
IM	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM CYP2C19. Повышенная эффективность, но и вероятность потенциальной токсичности	Назначить стандартную начальную суточную дозу. Для длительной терапии (> 12 недель) и достигнутой эффективности рассмотреть возможность снижения суточной дозы на 50 % и следить за сохранением эффективности и развитием НПР
PM	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM CYP2C19. Повышенная эффективность (выше, чем у IM), но и вероятность потенциальной токсичности	Назначить стандартную начальную суточную дозу. Для длительной терапии (> 12 недель) и достигнутой эффективности рассмотреть возможность снижения суточной дозы на 50 % и следить за сохранением эффективности и развитием НПР

Таким образом, для NM CYP2C19 обычно рекомендуется начинать прием этих ИПП в стандартных суточных дозах (в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата); однако при недостаточной эффективности рекомендуется рассмотреть возможность увеличения дозы на 50–100 % для оптимизации терапии.

После введения стандартных доз ИПП первого поколения у IM и PM CYP2C19 наблюдается бо-

лее высокая концентрация препарата в плазме (в 2–6 раз) по сравнению с NM CYP2C19 в результате снижения клиренса ИПП через пути CYP2C19 [11]. Повышенное воздействие ИПП на IM и PM связано с улучшенным подавлением кислотности (т.е. с более высоким внутрижелудочным pH и более длительным временем с pH>4,0) и улучшенными терапевтическими эффектами. Таким образом, IM и PM CYP2C19 считаются «терапевтически более предпочтительными» по сравнению с NM с точки зрения эффективности [5, 12, 13].

Однако более выраженное подавление секреции кислоты у пациентов, постоянно принимающих ИПП, которые генотипированы как IM или PM CYP2C19, может иметь более высокий риск побочных эффектов, связанных с ИПП, по сравнению с NM. Поэтому рекомендуется начинать терапию пациентов, относящихся к фенотипам IM и PM CYP2C19, со стандартной суточной дозы ИПП, чтобы быстрее достигнуть максимальной эффективности, и, как только эффективность будет достигнута, рассмотреть возможность снижения суточной дозы на 50 % в условиях длительной терапии ИПП (более 12 недель), чтобы свести к минимуму риск побочных эффектов от длительного подавления кислотности [10].

В нашем исследовании было показано, что в популяции Волгоградской области преобладают EM (рис.), у которых использование стандартных доз ИПП 1 поколения может быть малоэффективным. В то же время даже стандартные дозы ИПП у PM могут сопровождаться развитием нежелательных явлений, особенно при совместном назначении с другими лекарственными средствами, которые также метаболизируются с помощью CYP2C19. С учетом полученных данных при лечении кислотозависимых заболеваний ЖКТ с использованием ИПП 1 поколения в Волгоградской области рекомендуется увеличивать дозу препарата для получения эффекта в максимально возможном проценте случаев. При этом также целесообразно изменение кратности приема ИПП: пациентам с PM фенотипом при длительной терапии возможно применение препарата 1 раз в сутки, в то время как пациентам с NM фенотипом рекомендуется двух- или четырёхкратный режим дозирования. Вместе с этим важное значение при выборе дозы лекарственного препарата имеют возраст пациента и наличие сопутствующей патологии. Так, у пациентов с патологией печени и пожилых, имеющих фенотип PM, возможно уменьшение стандартной дозы ИПП с целью снижения риска развития нежелательных явлений.

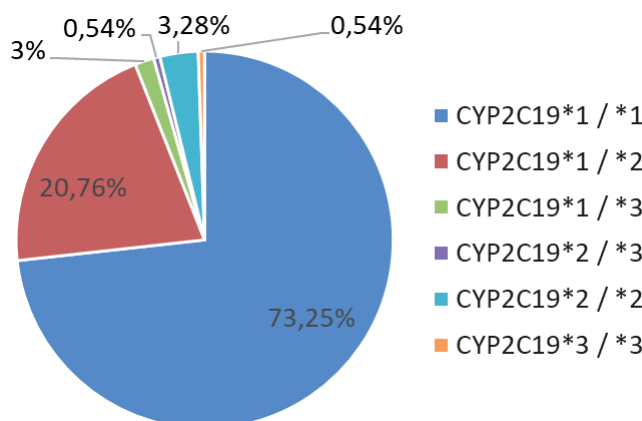


Рис. Распределение фенотипов CYP2C19 у населения Волгоградской области

В связи с этим важное значение имеет внедрение в клиническую практику фармакогенетического тестирования, которое позволит определять фенотип CYP2C19 конкретного пациента и прогнозировать антисекреторную активность ИПП, а также вероятность развития нежелательных явлений. Возможность выбора оптимальной и безопасной дозы ИПП на основании данных фармакогенетического тестирования является основой персонализированного подхода к лечению кислотозависимых заболеваний.

Заключение. Преобладание среди населения Волгоградской области экстенсивных метаболизаторов требует пересмотра ведения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями в регионе. При-

оритетным является назначение ИПП с неферментативным метаболизмом. В случае если пациенту назначаются ИПП первого поколения, необходимо увеличение стандартной дозы. Вместе с тем с целью минимизации риска побочных эффектов и повышения эффективности кислотосупрессивной терапии рекомендован персонализированный подход к каждому пациенту на основе его CYP2C19 фенотипа.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке комитета экономической политики и развития Волгоградской области, грант АВО № 5 от 20 декабря 2021 г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. El Rouby N., Lima J. J., Johnson J. A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2018;14(4):447-460. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835>
2. Shin J. M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008;10(6):528-534. <https://doi.org/10.1007/s11894-008-0098-4>
3. Lin Y. A., Wang H., Gu Z. J., Wang W. J., Zeng X. Y. [et al.]. Effect of CYP2C19 Gene Polymorphisms on Proton Pump Inhibitor, Amoxicillin, and Levofloxacin Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Med. Sci. Monit.* 2017;23:2701-2707. <https://doi.org/10.12659/msm.901514>
4. Zhao X., Zhang Z., Lu F., Xiong M., Jiang L. [et al.]. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cure rates of *H. pylori* in patients treated with the proton pump inhibitors: An updated meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2022;13:938419. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.938419>
5. Arévalo Galvis A., Trespacios Rangel A. A., Otero Regino W. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy. *Helicobacter.* 2019;24(3):e12574. <https://doi.org/10.1111/hel.12574>
6. Gronich N., Lavi I., Lejbkovic F., Pinchev M., Rennert G. Association of CYP2C19 Polymorphism With Proton Pump Inhibitors Effectiveness and With Fractures in Real-Life: Retrospective Cohort Study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022;111(5):1084-1092. <https://doi.org/10.1002/cpt.2552>
7. Fu J., Sun C. F., He H. Y., Ojha S. C., Shi H. [et al.]. The effect of CYP2C19 gene polymorphism on the eradication rate of *Helicobacter pylori* by proton pump inhibitors-containing regimens in Asian populations: a meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2021;22(13):859-879. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0127>
8. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J. P., Liou J. M. [et al.]. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;327745. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
9. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Тряпыхо А. А. VII национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (VII Московские соглашения. Методические рекомендации. Проект. Москва, 2021. [Lazebnik L. B., Bordin D. S., Dehnic N. N., Kozlov R. S., Tryapushko A. A. VII National recommendations for the diagnosis and treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori* (VII Moscow Agreements. Methodological recommendations. Project. Moscow, 2021. (In Russ.)). <https://www.rnmot.ru/library/clinical>
10. Lima J. J., Thomas C. D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S. L. [et al.]. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2021;109(6):1417-1423. <https://doi.org/10.1002/cpt.2015>
11. Qiao H. L., Hu Y. R., Tian X., Jia L. J., Gao N. [et al.]. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006;62(2):107-112. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0063-1>
12. Park S., Hyun Y. J., Kim Y. R., Lee J. H., Ryu S. [et al.]. Effects of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on PK/PD Responses of Omeprazole in Korean Healthy Volunteers. *J. Korean Med. Sci.* 2017;32(5):729-736. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.5.729>
13. Harris D. M., Stancampiano F. F., Burton M. C., Moyer A. M., Schuh M. J. [et al.]. Use of Pharmacogenomics to Guide Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Practice. *Dig. Dis. Sci.* 2021;66(12):4120-4127. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06814-1>

Поступила 25.05.2023

Сведения об авторах:

Петров Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, президент, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ; тел.: 89023610001; e-mail: brain@sprintnet.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

Пономарева Анжелика Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии; тел.: 89023801047; e-mail: angelvr@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8237-8335>

Доценко Анна Михайловна, ассистент кафедры фундаментальной медицины и биологии; тел.: 89176468291; e-mail: ev8278@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3324-3351>

Развалыева Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней; тел.: 89034796499; e-mail: olgavr1501@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7127-926X>

Ивахненко Ирина Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры амбулаторной и скорой медицинской помощи; тел.: 89178397737; e-mail: ivin2507@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4296-2227>